Dr GALLEZE
CHU TO
Cours externes 5ème année

AXE GONADOTROPE FEMININ

I – Introduction :

L'axe hypothalamo-hypophysaire intervient dans le contrôle de la fonction de reproduction dans l'espèce humaine.

Chez l'homme cet axe gonadotrope fonctionne comme un régulateur en constance de la concentration plasmatique de la testostérone.

≠

Chez la femme, différences au niveau des hormones sexuelles impliquées, +++ variabilité au cours du temps, et un fonctionnement cyclique.

II - Organes et hormones impliqués dans l'axe gonadotrope chez la femme

Des neurones hypothalamiques secrètent une neurohormone, la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) = LH RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)

- Pulsatile : par "pic» /60 à 90 minutes en moyenne.
- La GnRH est véhiculée par le Système Porte Hypothalamo-Hypophysaire (SPHH) de l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure, ou adénohypophyse.

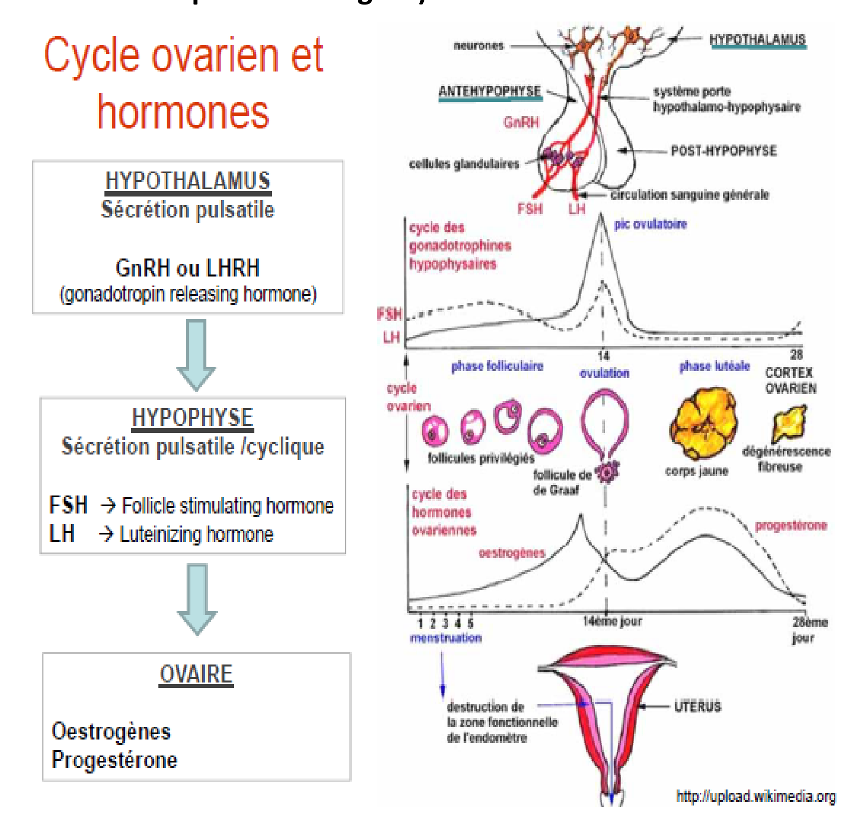
La GnRH stimule la sécrétion de deux hormones par les cellules endocrines gonadotropes de l'adénohypophyse :

La FSH (Folliculo Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone).FSH et LH sont véhiculées dans l'ensemble de l'organisme par la circulation sanguine.

FSH et LH stimulent les cellules endocrines de l'ovaire (Glande mixte).Ces cellules ovariennes secrètent deux types d'hormones : les œstrogènes (dont l'œstradiol) et la progestérone.

Œstrogènes et progestérone, véhiculées par la circulation sanguine, agissent au niveau de divers organes cibles, permettant la réalisation de la fonction de reproduction.

De plus, ces hormones agissent en rétroaction au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse **(Rétrocontrôle positif ou négatif)= Feed Back**



Alors que ce schéma est "stable" chez l'homme, de nombreuses variations cycliques sont observables chez la femme. Ainsi, la progestérone est par moment quasiment absente. De même, la nature de la rétroaction des hormones ovariennes varie en fonction de leur concentration. **(Rétrocontrôle positif ou négatif)= Feed Back**. Ces variabilités expliquent un fonctionnement cyclique de l'appareil sexuel féminin.

III-Fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope

Deux évènements marquants :

1) Les menstruations : desquamations de l'endomètre utérin se traduisant par des pertes sanguines.
2) L'ovulation, qui correspond à l'expulsion d'un ovocyte mûr de l'ovaire. Cet ovocyte pénètre dans les trompes de Fallope, où il peut être fécondé par un spermatozoïde.

Ces deux évènements sont deux manifestations parmi de nombreuses autres du cycle sexuel féminin. Ce cycle présente une période de 28 jours en moyenne. Classiquement, on fait débuter un cycle au moment des menstruations. L'ovulation se situe environ au milieu du cycle, vers le jour 14.

Deux phases

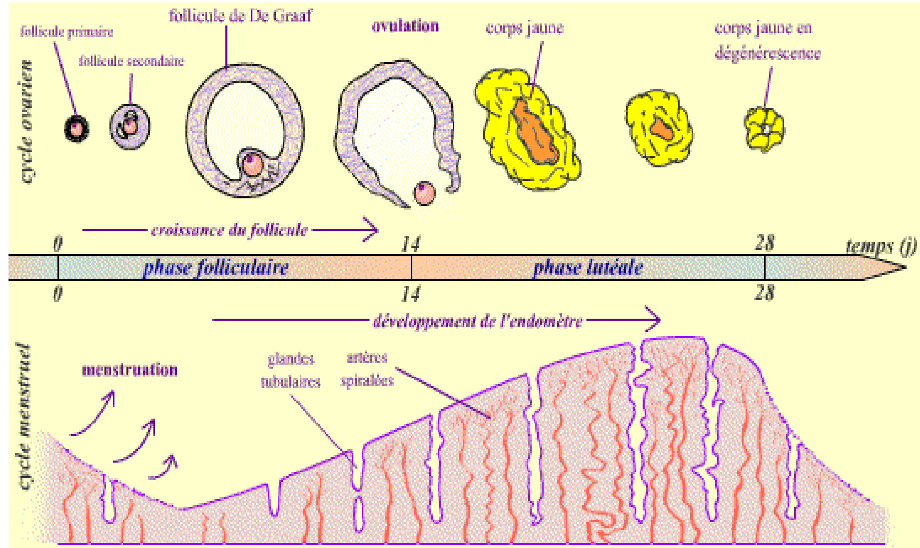
1)-Une phase pré-ovulatoire du jour 1 au jour 14, ou phase folliculaire : marquée par :

- Croissance du **follicule ovarien** contenant le futur ovule.
- Développement important de l'endomètre utérin.

2)-Une phase post-ovulatoire du jour 14 au jour 28, ou phase lutéinique.

- L'endomètre continue à se développer, et peut recevoir un embryon si l'ovule a été fécondé.
- Le follicule ovarien (privé maintenant de son ovocyte) se transforme en corps jaune.
- En cas de fécondation et d'implantation de l'embryon dans l'endomètre, une grossesse commence ; le corps jaune persiste alors (stimulé par l'HCG trophoblastique)
- Dans le cas contraire, il régresse à la fin du cycle, et l'endomètre utérin se desquame, marquant ainsi le début d'un nouveau cycle.

Les principaux évènements ovariens (au niveau du follicule) et menstruels (au niveau de l'endomètre) sont représentés.



Un cycle très important se réalise aussi au niveau du mucus de la glaire cervicale.

Au début du cycle pendant la phase folliculaire la glaire cervicale peut être absente, sec ou humide blanchâtre ou jaunâtre

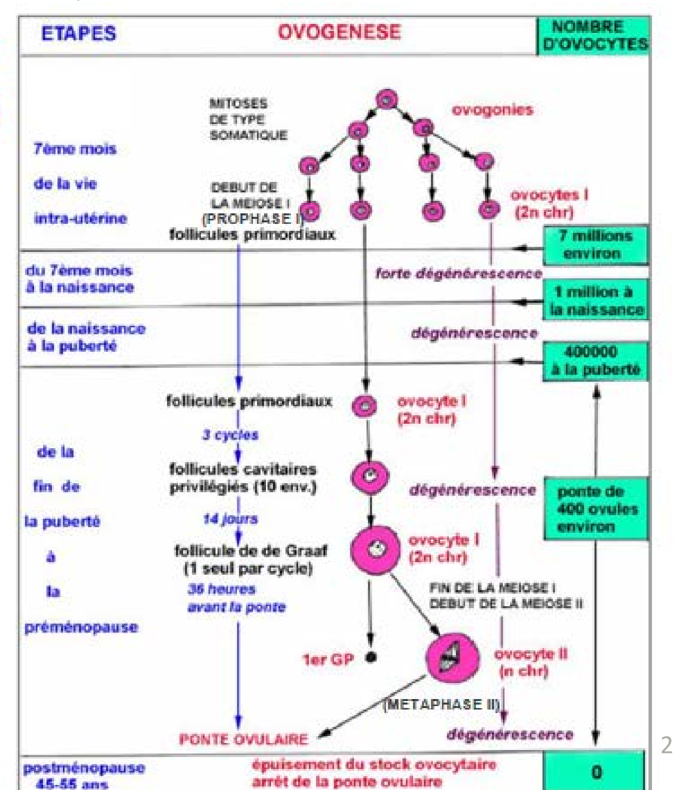
A l'approche de l'ovulation (dans les 48h à 72 h), la glaire cervicale est humide, transparente, glissante, et filante.

Les jours de l'ovulation la glaire est très humide, très transparente, très filante et abondante.
Après l'ovulation (phase l'lutéale), la glaire devient soit pâteux, opaque, collante ou absente, Après l'ovulation (phase l'lutéale) sec

Follicules et phase folliculaire : quelques précisions :

Au début de la phase folliculaire, c'est en fait une cohorte d'une dizaine de follicules antraux qui amorcent leur développement. Ces follicules sont sortis du stock de follicules primaires quelques mois auparavant, et se sont développés jusqu'à ce stade en même temps que les cycles menstruels précédents se déroulaient.
Tous ces follicules antraux ne sont pas strictement identiques dans leur capacité à répondre aux gonadostimulines, et à la FSH en particulier.

2. Chronologie de l'ovogenèse



http://upload.wikimedia.org

Les différents stades folliculaires

1) Le follicule primordial (40µm)
   L'ovocyte primaire est entouré d'une seule couche de cellules folliculeuse endothéliformes (aplaties).
   Le Stock définitif constitué vers le 7ème mois de la vie intra utérine.

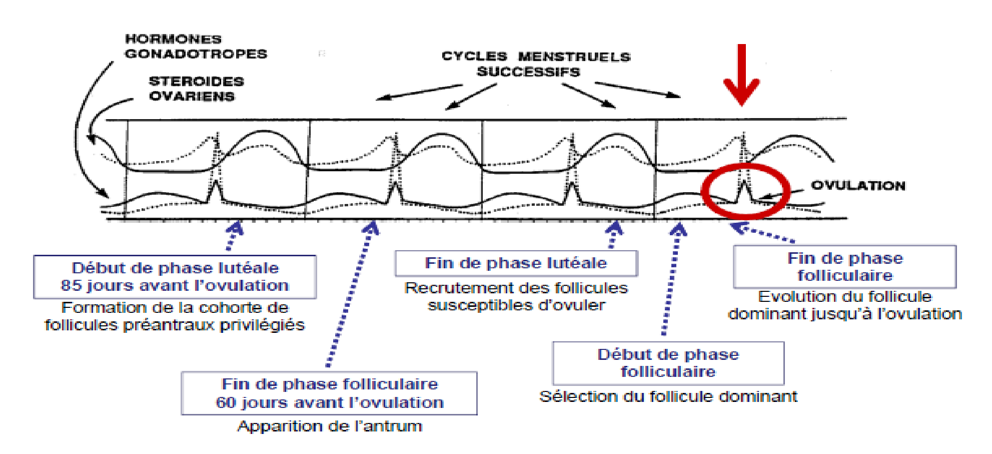
2) Le follicule primaire (45-50 µm)
   L'ovocyte I est entouré d'une seule couche de cellules folliculeuse cubiques.
   Sécrétion de la zone pellucide → matrice glycoprotéique entourant l'ovocyte.

3) Le follicule secondaire (50 à 180 µm)
   L'ovocyte primaire est entouré de plusieurs couches de cellules folliculeuses formant la granulosa
   Début de formation de la thèque interne → œstrogènes.

4) Le follicule tertiaire ou antrale ou cavitaire (200 µm à 20 mm)
   L'ovocyte I est entouré de la granulosa
   Formation de la cavité antrale ou antrum (liquide folliculaire).

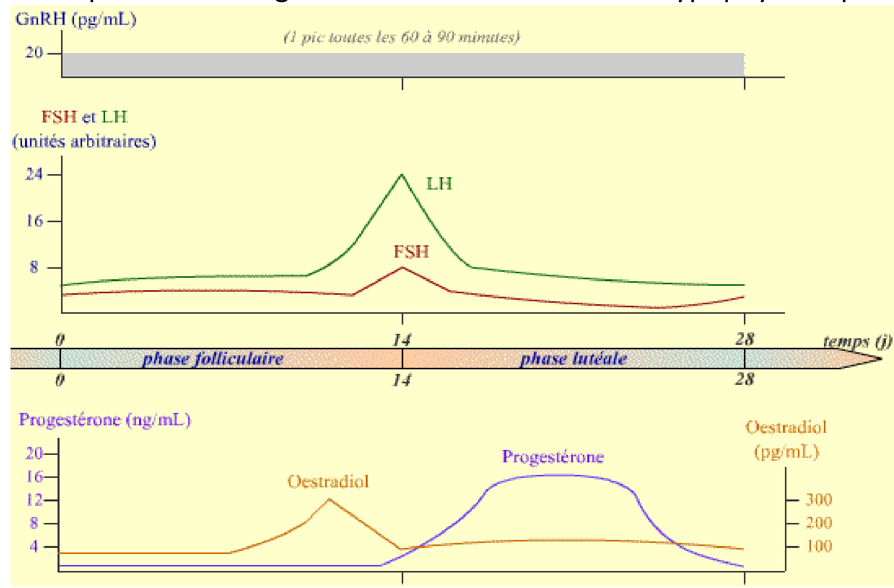
Thèque interne → œstrogènes.
Thèque externe →tissu conjonctif de soutien.

5) Le follicule pré-ovulatoire ou follicule mur ou follicule de De Graaf (20 mm) :
Volumineux antrum bordé par la granulosa
L'Ovocyte primaire fait saillie dans l'antrum au sommet du cumulus oophorus (ou cumulus proligère)
L'ovocyte primaire est entouré d'une seule assise de cellules folliculeuses = corona radiata



En général un seul ovocyte continue sa phase de maturation, il se développe en général plus rapidement pendant la première semaine de la phase folliculaire, arrivant ainsi seul au stade de follicule pré-ovulatoire : c'est le follicule dominant. Les autres follicules, qui se sont moins développés pendant cette première semaine de la phase folliculaire, dégénèrent pendant la deuxième semaine (c'est le phénomène d'atrésie). Ainsi, un seul follicule (en général) arrive jusqu'à l'ovulation, à la fin de cette phase folliculaire.

Au niveau de l'axe gonadotrope, le cycle féminin se caractérise par des variations cycliques des concentrations hormonales.
La seule exception est la GnRH, dont les pics de sécrétion restent constants.
Toutefois, la fréquence de ces pics augmente au cours de la phase folliculaire, ce qui correspond à une augmentation de la stimulation hypophysaire par la GnRH.



Les variations observées peuvent s'expliquer par divers mécanismes :

Phase folliculaire (première moitié) :

La progestérone est quasiment absente.

La GnRH stimule la production de FSH et de LH, qui stimulent la production d'œstrogènes par les cellules de la thèque interne et de la granulosa du follicule ovarien.

Ces œstrogènes inhibent en retour l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La concentration plasmatique de FSH augmente légèrement pendant cette période : elle se maintient ainsi au-dessus du seuil nécessaire au développement des jeunes follicules à antrum.

En effet, les follicules à antrum ont besoin d'être stimulé par une concentration suffisante de FSH ; si la FSH se situe en dessous de cette valeur seuil, les follicules antraux ne peuvent se développer.

Phase folliculaire (deuxième moitié) :

La fréquence des pics de GnRH augmente progressivement. Ceci conduit à une légère augmentation de la sécrétion de FSH et de LH, et ainsi à une hausse de la sécrétion d'œstrogènes.

Quand les œstrogènes atteignent la concentration plasmatique seuil de 200 pg/mL, ils exercent une rétroaction positive sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

RETENIR

<u>Rétrocontrôle positif</u>

Spécifique à l'axe gonadotrope

Concentration E2 > 200 pg/ml pdt environ 50 heures

Le follicule dominant, plus en avance dans sa croissance que les autres follicules issus de la cohorte de follicules antraux de la première moitié de la phase folliculaire, secrète davantage d'œstradiol.

Ceci a pour conséquence d'engendrer, par rétroaction négative, une baisse de la sécrétion de FSH.

La FSH passe ainsi sous le seuil nécessaire à la croissance folliculaire : les autres follicules subissent alors le phénomène d'atrésie.

Le follicule dominant, quand à lui continue à se développer, malgré la concentration trop faible de FSH : en effet, les cellules de la granulosa ont acquis des récepteurs à LH.

Le follicule dominant est donc capable de répondre à la LH, ce qui lui permet de poursuivre son développement, et de secréter ainsi de plus en plus d'œstradiol.

Ovulation :

La rétroaction positive des œstrogènes (en concentration plasmatique supérieure à 200 pg/mL) induit une forte stimulation des sécrétions de GnRH, FSH et LH.

Ceci conduit à un pic de LH très important, et dans une moindre mesure à un pic de FSH. Le pic de LH a pour conséquence de déclencher l'ovulation.

<u>Retenir</u>

L'ovulation est le résultat de 2 phénomènes primordiaux :

- **Le rétrocontrôle positif**
- **La pulsatilité**

Phase lutéinique :

Le follicule ovarien transformé en corps jaune produit de la progestérone. Cette hormone exerce une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, réduisant ainsi les sécrétions de GnRH, FSH et LH.

Dans le même temps, la synthèse d'œstrogènes par l'ovaire diminue : leur concentration plasmatique repasse sous la valeur-seuil de 200 pg/mL, et ces hormones retrouvent un rôle de rétroaction négative.

Les hormones ovariennes inhibent la sécrétion de FSH et de LH.

La concentration de FSH est ainsi maintenue sous le seuil nécessaire à la croissance des follicules.

La concentration de LH, par contre, reste à un niveau suffisant pour assurer la stimulation de la production des hormones ovariennes (notamment de progestérone par le corps jaune).

Les hormones ovariennes inhibent la sécrétion de FSH et de LH.

La concentration de FSH est ainsi maintenue sous le seuil nécessaire à la croissance des follicules.

La concentration de LH, par contre, reste à un niveau suffisant pour assurer la stimulation de la production des hormones ovariennes (notamment de progestérone par le corps jaune).

Fin de la phase lutéinique :

L'arrêt de l'activité du corps jaune entraîne une chute des concentrations plasmatiques des hormones ovariennes (notamment de progestérone), et donc une forte diminution de l'inhibition qu'elles exercent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les concentrations de FSH et de LH peuvent ainsi recommencer à augmenter : un nouveau cycle débute.

En cas de fécondation, l'activité du corps jaune se maintient, évitant ainsi le démarrage d'un nouveau cycle.

